

# TRANSPLANTES

Monitor: Alessandro Almeida

## Sumário

1 – Introdução.....	1
2 – Órgão e tecidos que podem ser doados .....	1
3 – Origem do enxerto.....	2
4 – Antígenos de histocompatibilidade .....	3
5 – Leis do transplante.....	3
6 – O fenômeno da rejeição.....	3
6.1. O Papel da célula T.....	4
6.2. Tipos de rejeição.....	5
6.3. Profilaxia da rejeição.....	6
7 – Questões para estudo .....	7
8 – Bibliografia.....	8

## 1 – Introdução

O transplante é um componente cirúrgico importante da prática médica, que consiste na substituição de um órgão ou tecido, irremediavelmente doente, que compromete a vida de um **receptor** por outro sadio vindo de um **doador**. Para isso, o doador e o receptor devem ter algumas características biológicas em comum, a fim de diminuir ou neutralizar o obstáculo da rejeição.

Quase todas as doenças que levam a uma situação de falência completa de um órgão ou de um tecido, e quando as terapias médicas ou cirúrgicas convencionais já não são mais eficazes, têm como última alternativa de tratamento um transplante. Esta já é uma rotina em muitos hospitais por diversas partes do mundo. Porém ainda é um tratamento médico que depende da população em geral para ser operacionalizado, o que limita, assim, sua operacionalização.

## 2 – Órgão e tecidos que podem ser doados

Os seguintes órgãos e tecidos são atualmente utilizados em transplantes:

- **Órgãos:** coração, pulmão, fígado, pâncreas, rim, estômago e intestino.

- **Tecidos:** sangue, córneas, ossos do ouvido, dura-máter, válvulas cardíacas, crista ilíaca, fáscia lata, cabeça do fêmur, ossos longos, patela, costelas, safena, pele, medula.

Alguns desses órgãos e tecidos são freqüentemente transplantados com as seguintes indicações:

<b>Principais indicações</b>	
Coração	Portadores de cardiomiopatia grave de diferentes etiologias.
Pulmão	Portadores de doenças pulmonares crônicas por fibrose ou enfisema.
Fígado	Portadores de cirrose hepática por hepatite, álcool ou outras causas.
Rim	Portadores de insuficiência renal crônica por nefrite, hipertensão, diabetes e outras doenças renais.
Pâncreas	Diabéticos que tomam insulina (diabetes tipo I) em geral, quando estão com doença renal associada.
Córneas	Portadores de ceratocone, ceratopatia bolhosa, infecção ou trauma de córnea.
Medula Óssea	Portadores de leucemia, linfoma e aplasia de medula.
Osso	Pacientes com perda óssea por certos tumores ósseos ou trauma.
Pele	Pacientes com grandes queimaduras.

**Tabela 1.** Principais indicações de transplante. Fonte: ABTO.

### 3 – Origem do enxerto

Quanto à disparidade genética entre o doador e o receptor, os enxertos (órgão ou tecido transplantado) podem ser classificados em:

- **Autoenxerto** (auto = próprio): É aquele realizado de uma região do corpo para outra. Como envolve a mesma pessoa, não ocorre rejeição. Ex: enxerto de pele em queimaduras.
- **Isoenxerto** (isso = idêntico): É aquele realizado entre indivíduos geneticamente idênticos. Também não ativa a rejeição, pois não envolve antígenos estranhos. Ex: transplante entre gêmeos idênticos.
- **Aloenxerto** (alo = outro): É o transplante clínico mais comum. Ocorre quando um indivíduo doa um órgão para outro geneticamente diferente da mesma espécie. Pode haver rejeição, necessitando, assim, de terapia imunossupressora. Ex: transplante de rim.
- **Xenoenxerto** (xeno = estranho): É o transplante onde ocorre a máxima disparidade genética. Dá-se entre membros de espécies diferentes. Ocorre rejeição, necessitando de imunossupressão. Ex: transplante de órgão de um porco para um ser humano.

Por sua vez, o doador pode ser classificado em:

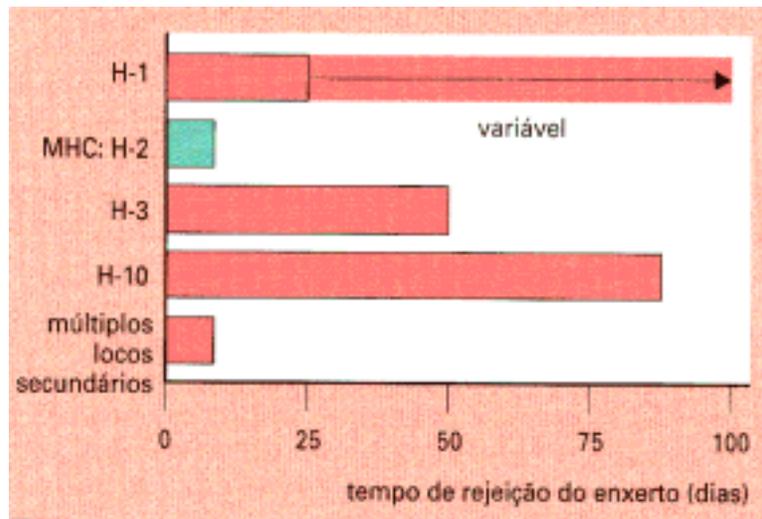
- **Doador cadáver:** a doação “*post mortem*” deve ser precedida de diagnóstico de morte encefálica, constatada e registrada por uma equipe de médicos não participantes das equipes de remoção e transplante. Alguns órgãos são exclusivamente tirados desse tipo de doador, como por exemplo o coração, o pulmão e o pâncreas.

- Doador vivo (relacionado ou não): é permitido o transplante consentido com doador vivo quando se tratar de órgãos duplos, tecidos ou partes do corpo cuja retirada não traga risco à integridade, comprometimento às aptidões vitais e saúde mental, mutilação ou deformação inaceitável e que seja de necessidade indispensável ao receptor.

#### 4 – Antígenos de histocompatibilidade

Os aloantígenos responsáveis pela rejeição são conhecidos como antígenos de histocompatibilidade e podem ser divididos em:

- Antígenos primários de histocompatibilidade: representados pelo MHC (no homem, HLA). Causam respostas mais fortes individualmente (Figura 1).
- Antígenos secundários de histocompatibilidade: são os demais aloantígenos. Causam respostas fracas individualmente. Porém conseguem respostas fortes se combinados (Figura 1).



**Figura 1.** Antígenos murinos de histocompatibilidade e a sobrevivência do enxerto. (ROITT, 1999)

#### 5 – Leis do transplante

As respostas ao hospedeiro pode dar-se de duas formas:

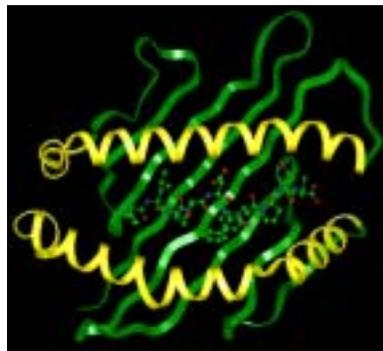
- Resposta hospedeiro *versus* enxerto
- Resposta enxerto *versus* hospedeiro (GVHD): No transplante alogênico em particular, existe uma situação clínica denominada de reação do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), que consiste no reconhecimento de estruturas antigênicas do receptor como não-próprias pelos linfócitos do doador. Isto leva ao desenvolvimento de icterícia, diarreia e alterações de pele. Dependendo do grau de acometimento do paciente, esta reação pode levar ao óbito, por proporcionar uma maior frequência de infecções.

#### 6 – O fenômeno da rejeição

## 6.1. O Papel da célula T

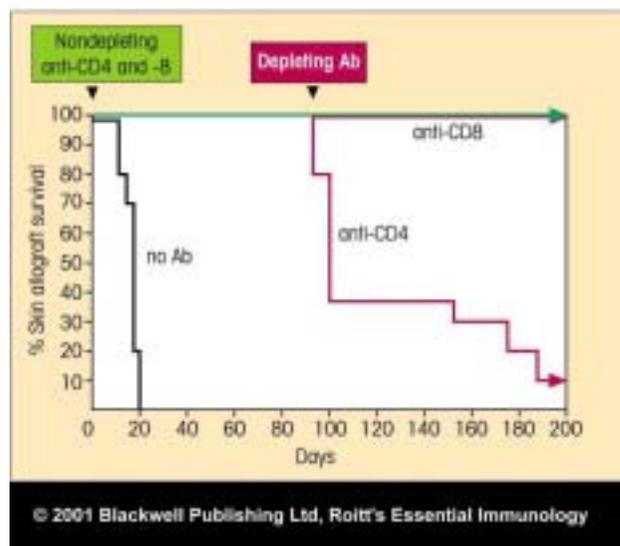
A partir da observação de que animais “nus”, timectomizados ao nascer ou ATxBM (timectomizados e com transplante de medula óssea para restaurar a hemopoiese) não reagiam a aloenxertos e que a infusão nesses animais de células T de um animal da mesma linhagem devolvia a capacidade de rejeição foi-se concluído que as células T são o pivô da rejeição do enxerto.

Essa importância da célula T é dada pelo seu reconhecimento da forma e carga da fenda de ligação do peptídeo ao MHC (Figura 2), que também coordena a especificidade e a orientação dos peptídeos em cada tipo de molécula. Dessa forma, como doador e receptor possuem geralmente MHC distintos, grande número de antígenos novos podem ser reconhecidos pela célula T, que respondem a eles.



**Figura 2.** Fenda de ligação do MHC e peptídeo. Disponível em [www.wehi.edu.au](http://www.wehi.edu.au).

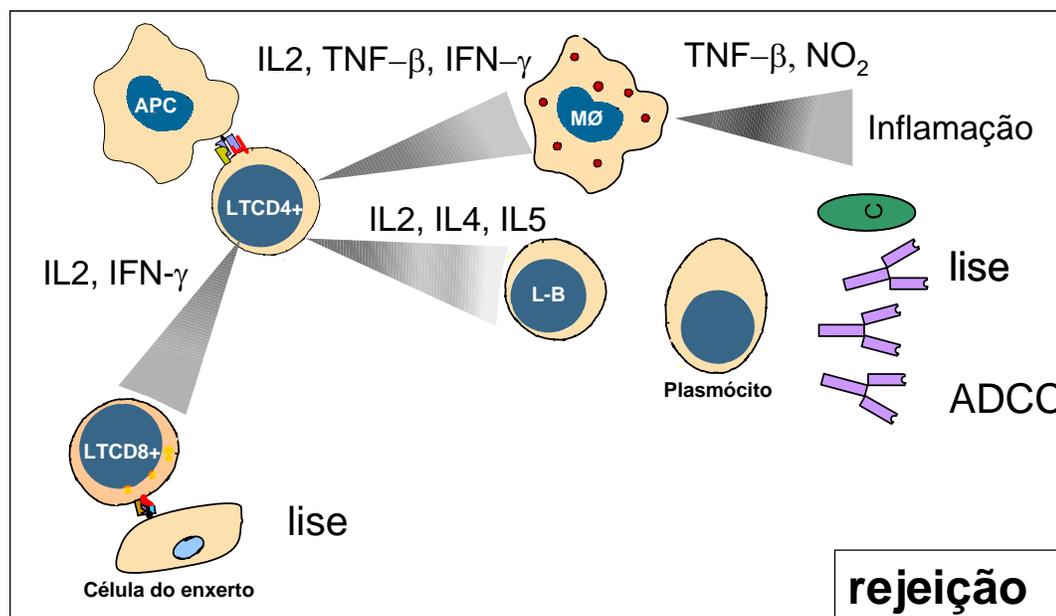
Observando também que células T  $CD4^+$  administradas ou animais “nus” ou ATxBM resultavam em rejeição, o mesmo não acontecendo com  $CD8^+$  (exceto se administrada com  $CD4^+$ ), concluiu-se a importância das células T  $CD4^+$  na rejeição, confirmada com estudos com anticorpos anti- $CD4^+$  (Figura 3).



**Figura 3.** Sobrevida do transplante relacionado com CD4 e CD8. Disponível em [www.roitt.com](http://www.roitt.com).

Nesse ambiente, as células T<sub>H</sub> podem ser ativadas por APCs do receptor ou do doador, o que pode causar uma ativação “indireta” ou “direta”, respectivamente, sendo a ativação direta mais potente do que a indireta.

6.1.1. Citocinas da rejeição: as citocinas mais importantes na rejeição estão resumidas abaixo:



**Figura 4.** Citocinas da rejeição ao enxerto. Modificado de ROITT et al, Immunology, 1999.

## 6.2. Tipos de rejeição

A intensidade da rejeição depende, em parte, dos mecanismos efetores e a classificação do tipo de rejeição pode ser ilustrada abaixo:

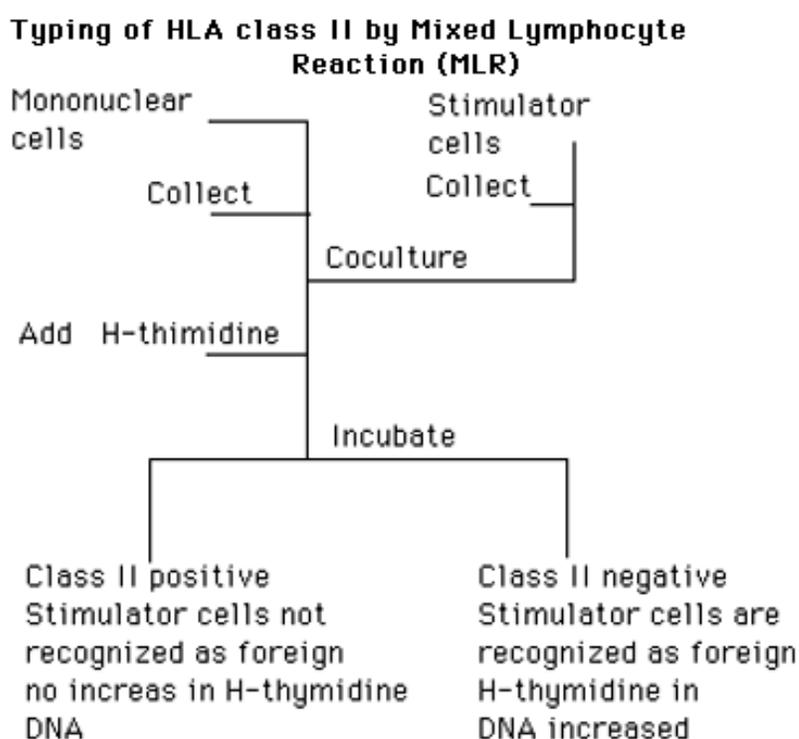
Tipo de rejeição	Tempo decorrido	Causa
Hiperaguda	Minutos-horas	Anticorpos antidoador e pré-formados e complemento.
Acelerada	Dias	Reativação de células T sensibilizadas.
Aguda	Dias-semanas	Ativação primária de células T.
Crônica	Meses-anos	Causas obscuras; anticorpos, complexos imunes, reação celular lenta, recorrência da doença.

**Tabela 2.** O tempo das reações de rejeição. (Modificado de ROITT,1999)

### 6.3. Profilaxia da rejeição

Os mecanismos de profilaxia da rejeição ao transplante pode ser primária ou secundária.

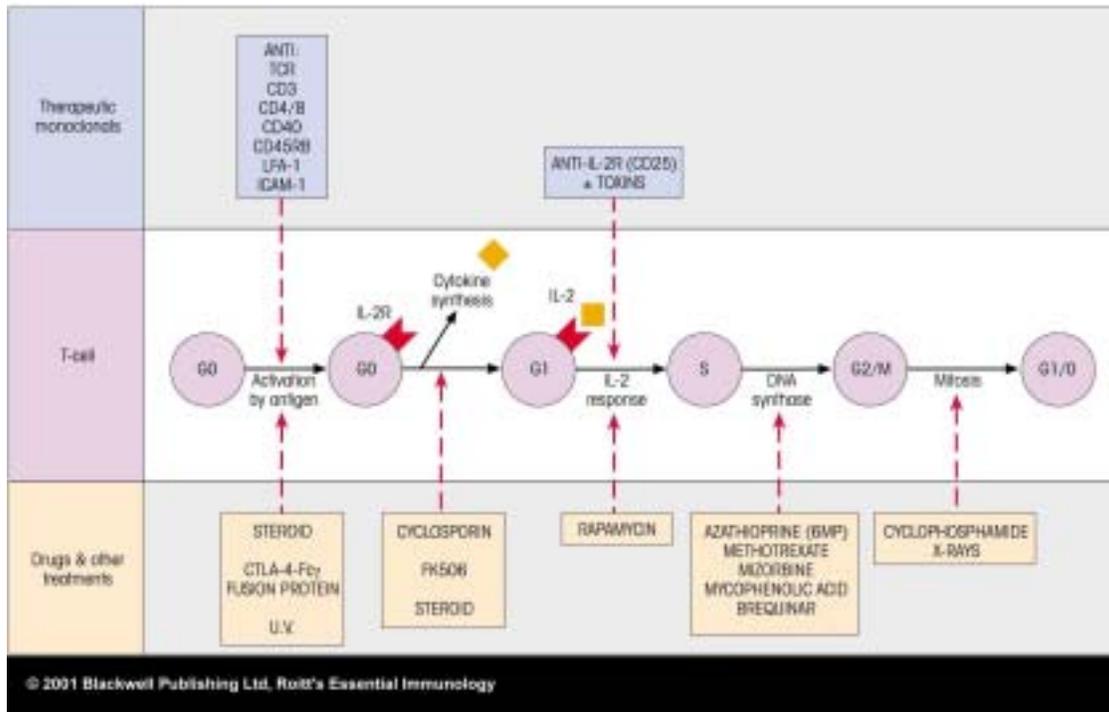
6.3.1. Primária (tipagem tissular): Uma boa sobrevida do enxerto pode ser obtida quando o receptor e o hospedeiro compartilham apenas os antígenos MHC da classe II, principalmente HLA-DR. Para testar o grau de compatibilidade entre o hospedeiro e o doador, usa-se geralmente a tipagem tecidual sorológica e a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) para doador cadáver, e MLR (reação mista de linfócitos) para doador vivo (Figura 5).



**Figura 5.** Técnica do MLR. Disponível em <http://ntri.tamuk.edu/immunology/histocompatibility.html>

6.3.2. Secundária: É realizada basicamente por técnicas de imunossupressão. A imunossupressão pode ser de dois tipos: inespecífica e específica.

A)Terapia imunossupressora inespecífica: abranda ou elimina a atividade do sistema imune independentemente do antígeno, levando a uma maior susceptibilidade a infecções. Entre os agentes inespecíficos mais utilizados na pratica estão os esteróides, a ciclosporina e a azioprina. Porém existem outros, como pode ser demonstrado na figura abaixo:



**Figura 6.** Mecanismo de ação de drogas imunossupressoras. Disponível em [www.roitt.com](http://www.roitt.com).

B)Terapia imunossupressora específica: Age nos mecanismos de retroalimentação, que controlam a magnitude, o tipo e a especificidade das reações imunológicas, para impedir a rejeição. Pode ser feita através de indução de tolerância neonatal e favorecimentos ativo e passivo.

- Tolerância neonatal: consiste na administração de uma fonte persistente de antígenos a roedores antes de suas células T maduras serem exportadas para o timo. Não funciona no homem.
- Favorecimento ativo: Consiste no tratamento com injeção de antígeno do doador no receptor, antes do transplante.
- Favorecimento passivo: Consiste na administração de anticorpo anti-doador ao receptor do enxerto antes da operação.

## 7 – Questões para estudo

1. Qual o papel desempenhado pelas células T na imunologia da transplantação?
2. Quais as citocinas mais importantes na patologia da rejeição? Cite o mecanismo de ação de cada uma.
3. Como se dá o reconhecimento do enxerto pelo hospedeiro?
4. Qual o pareamento de HLA que garante maior sobrevida do enxerto? De que maneira as outras moléculas de histocompatibilidade podem comprometer a sobrevida do enxerto?
5. Caracterize os diferentes tipos de rejeição, em relação ao tempo com que ela ocorre, dando ênfase aos mecanismos imunológicos envolvidos.
6. Quais as principais maneiras de se evitar uma rejeição a um transplante?

7. Quais os principais imunossupressores? Como cada um influencia o hospedeiro do enxerto?

## 8 – Bibliografia

### Básica

- ROITT, Ivan et al. **Imunologia**. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1999. 5ª ed.
- Homepage do Roitt — [www.roitt.com](http://www.roitt.com)
- Homepage da ABTO — [www.abto.com.br](http://www.abto.com.br)
- Natural Toxins Research Center — <http://ntri.tamuk.edu>
- The Walter and Eliza Hall - Institute of Medical Research — [www.wehi.edu.au](http://www.wehi.edu.au).

### Avançada

- THORSBY, E. Transplantation Immunology: A Brief Update. *Transplantation Proceedings*. 1997; **2**: 3129-3134.
- DENTON, M; MAGEE, C; SAYEGH, M. Immunosuppressive strategies in transplantation. *The Lancet*. 1999; **353**, 1083-1091.